

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 835 433

②① N° d'enregistrement national : **02 01190**

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/404, A 61 P 35/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 01.02.02.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.08.03 Bulletin 03/32.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES M RICHARD
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : FROISSANT RICHARD SOLANGE et
CHAPELIER CAROLE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAURENT ET CHARRAS.

⑤④ UTILISATION DE LA 1-(4-CHLOROBENZOYL)-5METHOXY-2-METHYL-1H- INDOL-3-ACETIC 4-(ACETYLAMINO)PHENYLESTER POUR LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT DESTINE A INHIBER EXCLUSIVEMENT LA COX2.

⑤⑦ Utilisation de la 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4(acétylamino) phénylester pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement thérapeutique curatif ou préventif, des pathologies dans lesquelles la COX2 est impliquée, ledit médicament agissant comme inhibiteur exclusif de la COX2.

FR 2 835 433 - A1



UTILISATION DE LA 1-(4-CHLOROBENZOYL)-5-METHOXY-2-METHYL-1H-INDOLE-3 ACETIC 4-(ACETYLAMINO) PHENYLESTER POUR LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT DESTINE A INHIBER EXCLUSIVEMENT LA COX2

5

L'invention concerne une nouvelle utilisation de la 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino) phénylester pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber exclusivement la COX2. Ledit
10 médicament trouve donc plus particulièrement son application dans le traitement thérapeutique curatif ou préventif, des pathologies dans lesquelles la COX2 est impliquée.

Les cyclooxygénases (COX) sont des enzymes qui interviennent dans la
15 production des prostaglandines (PG) par transformation de l'acide arachidonique. Les PG sont impliquées dans différents processus biologiques, physiologiques ou pathologiques. Elles interviennent, physiologiquement, par exemple dans le processus de vasodilatation, d'agglutination plaquettaire. Elles ont par ailleurs pour effet de réduire la gravité de l'infarctus du myocarde probablement par un
20 effet cytoprotecteur, d'inhiber le développement des athéromes, d'inhiber la sécrétion gastrique. Elles présentent en outre un effet dilatateur des bronches, etc... Toutefois, à côté de ces effets physiologiques, les prostaglandines sont dotées d'un certain nombre d'effets délétères puisqu'elles sont directement impliquées dans le développement du processus inflammatoire intervenant dans
25 un certain nombre de pathologies.

Deux formes de cyclooxygénase ont été mises en évidence :

- la cyclooxygénase 1 (COX1) constitutive, physiologique, présente dans
30 la plupart des tissus et induisant la production de prostaglandine physiologiques variables selon le tissu considéré. Les cellules

endothéliales par exemple, synthétisent surtout de la PGI₂ (prostacycline) aux effets contraires. La PGI₂ prédomine aussi dans la muqueuse gastrique exerçant une activité cytoprotectrice ;

- la cyclooxygénase 2 (COX2) inductible, qui ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, apparaît en particulier lors du processus inflammatoire.

La plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), de même que l'aspirine, inhibent les deux types de cyclooxygénase (COX1 et COX2), ce qui permet d'expliquer qu'à côté de leurs effets thérapeutiques (action anti-inflammatoire), ils développent une certaine gastrotoxicité.

En conséquence, les travaux de recherche se sont orientés sur le développement de molécules aptes à inhiber sélectivement la COX2, c'est-à-dire à inhiber davantage la COX2 que la COX1, de sorte à limiter, voire supprimer les effets indésirables des traitements au long cours sur la muqueuse gastrique. Ainsi, des molécules comme le réfécoxib ou le celecoxib ont été mises sur le marché avec comme indications "le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose" et "la polyarthrite rhumatoïde", pathologies à dominante inflammatoire. Toutefois, malgré la sélectivité importante de ces molécules vis-à-vis de la COX2, une inhibition non négligeable de la COX1 demeure, laissant subsister des effets indésirables, en particulier au niveau de la muqueuse gastrique.

On a par ailleurs mis en évidence l'implication de la COX2 dans un certain nombre de pathologies n'entraînant pas de syndromes inflammatoires.

Ainsi, on a démontré que la COX2 est exprimée:

- dans certains cancers : carcinome du poumon, cancer colorectal, cancer des glandes mammaires, cancer de la vessie, cancer de la prostate, cancer de l'œsophage,

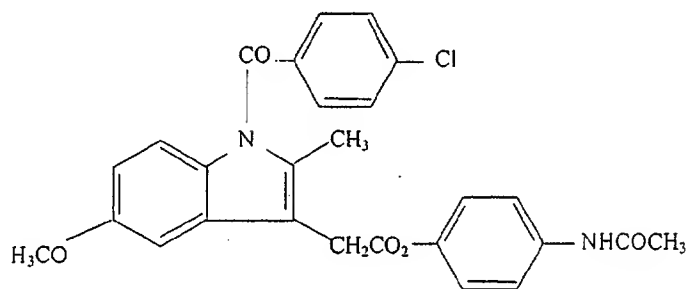
- dans les maladies neurodégénératives :
 - maladie d'Alzheimer,
 - sclérose latérale amyotrophique,
- 5
- dans les maladies cardiovasculaires :
 - angiogénèse,
 - infarctus,
 - athérosclérose et insuffisance cardiaque,
- 10
- dans les maladies pulmonaires :
 - asthme
- dans certaines maladies métaboliques :
 - 15 - diabète sucré insulino-dépendant,
- dans les douleurs sévères postchirurgicales.

Compte tenu du nombre de pathologies dans lesquelles la COX2 est
20 impliquée, il existe aujourd'hui une grande attente pour toute molécule susceptible
d'inhiber exclusivement la COX2, c'est-à-dire sans action aucune vis-à-vis de la
COX1, permettant ainsi d'éviter tous les effets indésirables entraînés par les
inhibiteurs sélectifs de la COX2. Or le Demandeur a démontré que le 1-(4-
chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino)
25 phénylester présentait, de manière tout à fait surprenante, un tel effet.

En conséquence, l'invention se rapporte à l'utilisation de la 1-(4-
chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino)
phénylester pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement
30 thérapeutique curatif ou préventif, des pathologies dans lesquelles la COX2 est
impliquée, ledit médicament agissant comme inhibiteur exclusif de la COX2.

Plus particulièrement, la molécule précitée est utilisée selon l'invention, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies n'entraînent pas de syndromes inflammatoires dans lesquelles la COX2 est impliquée.

La 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino) phénylester, de même que son procédé de fabrication sont plus particulièrement décrits dans le document FR-A-2 358 145 et correspond à la formule développée suivante :



Selon le document suscité, cette molécule est utilisée pour traiter les syndromes douloureux d'origine inflammatoire associés ou non à des poussées fébriles. Si l'activité anti-inflammatoire de la molécule est expressément décrite, en revanche, il n'est aucunement fait référence au mécanisme d'action de la molécule agissant comme inhibiteur exclusif de la COX2.

Une telle découverte permet donc d'envisager, comme déjà dit, l'utilisation de la molécule pour le traitement des pathologies dans lesquelles la COX2 est impliquée, sans intervention de ladite molécule sur la COX1.

En particulier, les pathologies sont des pathologies n'entraînant pas de syndrome inflammatoire et sont choisies dans le groupe comprenant le carcinome du poumon, le cancer colorectal, le cancer des glandes mammaires, le cancer de la

vessie, le cancer de la prostate, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, les maladies cardiovasculaires (en particulier, l'angiogénèse, l'infarctus, l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque), l'asthme, le diabète sucré insulino-dépendant, les douleurs sévères post-chirurgicales.

5

L'invention concerne également une méthode pour inhiber exclusivement la COX2 chez l'animal, consistant à administrer à l'animal une quantité efficace de 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino) phénylester.

10

Bien entendu, la méthode d'administration peut être variée, soit par voie orale, soit par injection intramusculaire, par injection intraveineuse, ou encore par voie transdermique. En particulier, la méthode est appliquée à l'homme.

15

Les doses seront adaptées en fonction du patient et de la pathologie à traiter, et sont par exemple comprises entre 100 et 800 mg, avantageusement 300 à 600 mg.

20

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux de l'exemple de réalisation suivant à l'appui de la figure annexée.

La figure 1 représente l'effet inhibiteur de l'indométacine et de la molécule de l'invention sur COX1 et COX2.

25

Exemple 1 : Préparation de la molécule 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3 acetic 4-(acétylamino) phénylester

30

La préparation, en atelier pilote, s'effectue selon un procédé en trois étapes :

1/ Préparation du chlorure d'acide de l'indométacine

En réacteur, sont placés sous azote : indométacine, dichloroéthane, diméthylformamide et chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé pendant 2 heures à 40°C. Le solvant et l'excès de chlorure de thionyle est alors distillé sous vide, puis on effectue un entraînement en ajoutant du dichloroéthane que l'on distille ensuite. Le concentrat est alors repris avec du dichloroéthane.

2/ Condensation avec l'acétaminophène

10

En réacteur, sont placés successivement sous azote de l'acétaminophène, du tétrahydrofurane et de la triéthylamine. Le mélange est chauffé à 40°C puis la solution dichloroéthanique précédente est introduite. Le pH est ajusté à 9 par ajout de triéthylamine. La solution est agitée 3 heures à 50°C puis on ajoute de la lessive de soude. Le milieu est alors refroidit à 10°C, essoré et lavé par de l'eau déminéralisée puis par du dichloroéthane. Le résidu (molécule de l'invention brute) est séché sous vide à 60°C.

3/ Purification

20

En réacteur sont placés la molécule de l'invention brute et de l'acétone. Le mélange est chauffé à reflux puis filtré. Une partie de l'acétone est distillée puis on refroidit le milieu et on essore la suspension. Cette dernière est alors séchée sous vide à 60°C pour obtenir le produit pur. Le rendement global est supérieur à 50 %.

25

Le produit obtenu est contrôlé selon les spécificités suivantes :

- point de fusion : 190°C
- cendres sulfuriques : < 0,08 %
- perte sous vide (105°C) : < 0,05 %
- CCM monotâche : conforme
- absorption spécifique à 247 nm : 737,5

30

- spectre infra-rouge : conforme
- métaux lourds : < 20 ppm

5 Exemple 2

Les concentrations inhibitrices 50 (IC₅₀) (de l'indométacine et la molécule de l'invention) ont été mesurées pour chacune des enzymes (COX1 et COX2), par une méthode in vitro, utilisée en pharmacologie moléculaire, basée sur l'inhibition
10 sélective des deux isoformes d'enzyme, puis par dosage des prostaglandines formées par technique ELISA (Société CAYMAN, Ann Arbor, MI48108, USA).

Les résultats apparaissent sur la figure 1.

	IC ₅₀ COX1	IC ₅₀ COX 2	Ratio COX1 / COX2
Indométacine	< 0,03	0,7	< 0,04
Molécule de l'invention	> 50	0,1	> 500

15 *IC₅₀ exprimées en μ M*

Comme il ressort du tableau ci-dessus et de la figure 1, aux doses pharmacologiques, la molécule de l'invention n'inhibe pas la COX1, alors qu'elle inhibe la COX2 plus que l'indométacine. Compte-tenu des concentrations
20 trouvées, la molécule de l'invention est donc une molécule inhibitrice exclusivement de la COX2.

REVENDEICATIONS

1/ Utilisation de la 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3
5 acetic 4-(acétylamino) phénylester pour la fabrication d'un médicament destiné au
traitement thérapeutique curatif ou préventif, des pathologies dans lesquelles la
COX2 est impliquée, ledit médicament agissant comme inhibiteur exclusif de la
COX2.

10 2/ Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les pathologies
dans lesquelles la COX2 est impliquée n'entraînent pas de syndromes
inflammatoires.

15 3/ Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que les pathologies
sont choisies dans le groupe comprenant le carcinome du poumon, le cancer
colorectal, le cancer des glandes mammaires, le cancer de la vessie, le cancer de la
prostate, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, les maladies
cardiovasculaires, l'asthme, le diabète sucré insulino-dépendant, les douleurs
sévères post-chirurgicales.

20

4/ Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce
que le médicament est administré soit par voie orale, soit par injection
intramusculaire, par injection intraveineuse, ou encore par voie transdermique.

25


RAPPORT DE RECHERCHE 2835433
PRÉLIMINAIRE PARTIEL

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche
N° d'enregistrement
national

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

FA 614687
FR 0201190

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 358 145 A (RICHARD SA LABORATOIRE M) 10 février 1978 (1978-02-10) * page 1, ligne 1-3 * * page 2, ligne 54-56; revendication 1 *	1-4	A61K31/404 A61P35/00
X	GB 1 587 070 A (STERWIN AG) 25 mars 1981 (1981-03-25) * page 1, ligne 1 - page 2, ligne 39 * * page 7, ligne 9-48; tableaux 1,2 * * page 15, ligne 1 - page 16, ligne 13 *	1-4	
X,Y	WO 00 40087 A (UNIV VANDERBILT ;KALGUTKAR AMIT S (US); MARNETT LAWRENCE J (US)) 13 juillet 2000 (2000-07-13) * abrégé * * page 4, ligne 5-16 * * page 16, ligne 5 - page 17, ligne 10 * * page 18, ligne 7-12 * * page 36, ligne 21 - page 37, ligne 4; revendications 1-6; tableau 1 *	1-4	
Y	WO 98 16227 A (GORDON GARY B ;SEARLE & CO (US); SEIBERT KAREN (US); MASFERRER JAI) 23 avril 1998 (1998-04-23) * le document en entier *	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
Y	US 5 972 986 A (GORDON GARY B ET AL) 26 octobre 1999 (1999-10-26) * le document en entier *	1-4	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 octobre 2002		A. Jakobs	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



RAPPORT DE RECHERCHE 2835433 **PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 614687
FR 0201190

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'en ligne! août 1998 (1998-08) MCGEER E G ET AL: "The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease." Database accession no. NLM9762518 XP002216492 * abrégé * & EXPERIMENTAL GERONTOLOGY. ENGLAND AUG 1998, vol. 33, no. 5, août 1998 (1998-08), pages 371-378, ISSN: 0531-5565</p> <p>---</p>	1-4	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</p>
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'en ligne! juin 2000 (2000-06) TAMAKI J ET AL: "Effect of inhaled indomethacin in asthmatic patients taking high doses of inhaled corticosteroids." Database accession no. NLM10856147 XP002216493 * abrégé * & THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. UNITED STATES JUN 2000, vol. 105, no. 6 Pt 1, juin 2000 (2000-06), pages 1134-1139, ISSN: 0091-6749</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-4	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 octobre 2002		A. Jakobs	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



RAPPORT DE RECHERCHE 2835433 **PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

FA 614687
FR 0201190

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'en ligne! 5 juillet 2000 (2000-07-05) TABATABAIE T ET AL: "COX-2 inhibition prevents insulin-dependent diabetes in low-dose streptozotocin-treated mice." Database accession no. NLM10873667 XP002216494 * abrégé * & BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. UNITED STATES 5 JUL 2000, vol. 273, no. 2, 5 juillet 2000 (2000-07-05), pages 699-704, ISSN: 0006-291X</p>	1-4	
Y	<p>DATABASE MEDLINE 'en ligne! novembre 2000 (2000-11) JAIN K K: "Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain." Database accession no. NLM11060833 XP002216495 * abrégé * & EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. ENGLAND NOV 2000, vol. 9, no. 11, novembre 2000 (2000-11), pages 2717-2723, ISSN: 1354-3784</p>	1-4	
<p>11 octobre 2002</p>		<p>A. Jakobs</p>	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)



RAPPORT DE RECHERCHE 2835433 **PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

FA 614687
FR 0201190

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FADL, T. A. ET AL: "Paracetamol (acetaminophen) esters of some non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids as mutual prodrugs with improved therapeutic index" INFLAMMOPHARMACOLOGY (1998), 6(2), 143-157 , XP008009230 * abrégé * * page 147, alinéa 2 * * page 150, alinéa 2; figure 2; tableau 3 * * page 156, alinéas 2,3 * ---	1-4	
X	RICHARD M ET AL: "APYRAMIDE." DRUGS FUTURE, (1987) 12 (3), 203-204. , XP008009228 * le document en entier * ---	1-4	
X	SAUVAIRE D ET AL: "PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICITY OF APYRAMIDE COMPARISON WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS." DRUGS EXP CLIN RES, (1987) 13 (5), 247-252. , XP008009229 * abrégé * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
11 octobre 2002		A. Jakobs	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 614687
FR 0201190

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:

-

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-4

Raison:

Les revendications 1-4 présentes ont trait à une utilisation définie au moyen des expressions suivantes, à savoir

- des pathologies dans lesquelles la COX-2 est impliquée.
- les maladies cardiovasculaires.

L'utilisation de ces expressions est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article L 612.6 CPI. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui apparaissent comme fondées dans la description, c'est à dire les parties ayant trait à l'utilisation du

1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3-acetic
4-(acetylamino)phénylester en relation avec le traitement du carcinome du poumon, le cancer colorectal, le cancer des glandes mammaires, le cancer de la vessie, le cancer de la prostate, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, l'asthme, le diabète sucré insulino-dépendant, les douleurs sévères post-chirurgicaux.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0201190 FA 614687**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 1-10-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2358145	A	10-02-1978	FR	2358145 A1	10-02-1978
			BE	897217 A1	03-11-1983
GB 1587070	A	25-03-1981	AT	364822 B	25-11-1981
			AT	398678 A	15-04-1981
			BE	867760 A1	02-10-1978
			CH	644594 A5	15-08-1984
			DE	2824056 A1	14-12-1978
			DK	243978 A	03-12-1978
			FI	781760 A	03-12-1978
			FI	781761 A	03-12-1978
			FR	2392975 A1	29-12-1978
			IE	46916 B1	02-11-1983
			LU	79756 A1	28-11-1978
			NL	7805966 A ,B,	05-12-1978
			NO	781906 A ,B,	05-12-1978
			SE	429340 B	29-08-1983
			SE	7806461 A	09-02-1979
WO 0040087	A	13-07-2000	AU	2369700 A	24-07-2000
			BR	9917001 A	13-11-2001
			CN	1337851 T	27-02-2002
			EP	1148783 A1	31-10-2001
			WO	0040087 A1	13-07-2000
WO 9816227	A	23-04-1998	AU	742645 B2	10-01-2002
			AU	4904897 A	11-05-1998
			BR	9712314 A	31-08-1999
			CN	1244122 A	09-02-2000
			CZ	9901171 A3	14-07-1999
			EP	0932402 A1	04-08-1999
			HU	9904221 A2	28-09-2000
			JP	2001503395 T	13-03-2001
			NO	991793 A	15-04-1999
			NZ	334921 A	30-03-2001
			NZ	506515 A	31-05-2002
			SK	46299 A3	13-03-2000
			TR	9900827 T2	21-07-1999
			WO	9816227 A1	23-04-1998
US 5972986	A	26-10-1999	US	2001047024 A1	29-11-2001